

## Original

# Evolución de tubulopatías renales primarias diagnosticadas en edad pediátrica

Cristina Julia Blázquez Gómez<sup>a</sup>, Helena Gil-Peña<sup>a</sup>, Flor A. Ordóñez Álvarez<sup>a</sup>  
y Fernando Santos Rodríguez<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>b</sup> Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 21 de febrero de 2020

Aceptado el 25 de julio de 2020

On-line el 22 de diciembre de 2020

## Palabras clave:

Tubulopatías renales  
Crecimiento  
Enfermedad renal crónica  
Síndrome de Gitelman  
Acidosis tubular renal  
Hipofosfatemia ligada a X  
Cistinosis

## RESUMEN

**Antecedentes y objetivo:** Las tubulopatías primarias son raras y se presentan habitualmente en la edad pediátrica. Avances recientes en diagnóstico genético y tratamiento han cambiado su historia natural. Este estudio presenta el espectro clínico de una serie de tubulopatías primarias diagnosticadas en una Unidad de Nefrología Pediátrica y ofrece datos de seguimiento a largo plazo sobre crecimiento, filtrado glomerular estimado y complicaciones intercurrentes. **Pacientes y métodos:** Estudio observacional en 53 pacientes con tubulopatías primarias y defecto genético identificado: síndrome de Gitelman (36%), acidosis tubular renal distal (15%), cistinuria (11%), raquitismo hipofosfatémico ligado al X (7%), síndrome de Dent-Lowe (7%), cistinosis (6%), y uno o 2 casos de otras tubulopatías. Se recogieron datos demográficos, analíticos y clínicos al diagnóstico, durante la evolución y en el momento del estudio.

**Resultados:** La edad (mediana y rango intercuartílico) al diagnóstico fue de 5,08 años (1,33-8,50). Las manifestaciones de presentación más frecuentes fueron descompensaciones metabólicas asociadas a procesos intercurrentes (40%) y talla baja (38%). La talla (media  $\pm$  DE) fue de  $-1,39 \pm 1,49$  al diagnóstico y  $1,07 \pm 1,54$  tras un seguimiento de 18,92 (6,25-24,33) años. Dieciséis (32%) desarrollaron filtrado glomerular estimado  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Tres pacientes requirieron reemplazo renal sustitutivo. Once enfermos tuvieron descompensaciones metabólicas que requirieron hospitalización, 9 cólicos nefríticos y/o cálculos renales y 10 problemas mentales. Seis de 8 pacientes con acidosis tubular renal desarrollaron sordera neurosensorial.

**Conclusiones:** Las tubulopatías primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades que ocasionan afectación del crecimiento, reversible en gran medida con tratamiento, riesgo de reducción de filtrado glomerular estimado e importantes complicaciones extrarrenales derivadas o asociadas.

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fsantos@uniovi.es](mailto:fsantos@uniovi.es) (F. Santos Rodríguez).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.07.015>

0211-6995/© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Outcome of primary tubular tubulopathies diagnosed in pediatric age

### ABSTRACT

#### Keywords:

Renal tubulopathies  
Growth  
Chronic kidney disease  
Gitelman syndrome  
Renal tubular acidosis  
X-linked hypophosphatemia

**Background and objective:** Primary tubulopathies are rare and usually present at pediatric age. Recent advances in genetic diagnosis and treatment have changed its natural history. This study provides the clinical spectrum of a series of primary tubulopathies diagnosed in a Pediatric Nephrology Unit and to offer long-term follow-up data regarding growth, estimated glomerular filtration and intercurrent complications.

**Patients and methods:** Observational study in 53 patients with primary tubulopathies and identified genetic defect: Gitelman syndrome (36%), distal renal tubular acidosis (15%), cystinuria (11%), X-linked hypophosphatemic rickets (7%), Dent-syndrome Lowe (7%), cystinosis (6%), and 1-2 cases of other tubulopathies. Demographic, analytical and clinical data were collected at diagnosis, during evolution and at the time of the study.

**Results:** The age (median and interquartile range) at diagnosis was 5.08 years (1.33-8.50). The most frequent presentation manifestations were metabolic decompensations associated with intercurrent processes (40%) and short stature (38%). Height (mean  $\pm$  SD) was  $-1.39 \pm 1.49$  at diagnosis and  $1.07 \pm 1.54$  after a follow-up of 18.92 (6.25-24.33) years. Sixteen (32%) developed an estimated glomerular filtration  $< 90$  ml / min /  $1.73$  m<sup>2</sup>. Three patients required replacement renal replacement. Eleven patients had metabolic decompensations that required hospitalization, 9 renal colic and / or kidney stones and 10 mental problems. Six of 8 patients with distal renal tubular acidosis developed sensorineural deafness.

**Conclusions:** Primary tubulopathies are a heterogeneous group of diseases that cause growth impairment, largely reversible with treatment, risk of estimated glomerular filtration reduction and significant extrarenal complications derived or associated.

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Las tubulopatías renales primarias son enfermedades raras congénitas que afectan al túbulo renal, produciendo alteraciones metabólicas, minerales y del equilibrio ácido-base. La información demográfica, clínica y bioquímica proviene de casos únicos o de series de casos que presentan a un número limitado de pacientes. En los últimos años ha habido un interés creciente en estas entidades producido por los avances en el diagnóstico genético y por la incorporación de nuevas dianas terapéuticas, resultando en una mejora en la morbimortalidad<sup>1</sup>. Un mayor número de estos pacientes realizan una transición a los servicios médicos de adultos, con el asociado e inherente riesgo de pérdida de seguimiento médico. Existen muy pocas publicaciones que analicen el seguimiento a largo plazo de pacientes con tubulopatías.

El presente estudio ofrece datos de seguimiento a largo plazo de un grupo de pacientes con tubulopatía diagnosticados en su infancia en una unidad pediátrica hospitalaria con el fin de aportar información sobre la evolución de estas enfermedades en nuestro medio en relación fundamentalmente con crecimiento, función renal, desarrollo de nefrocalcinosis o urolitiasis y complicaciones intercurrentes.

## Pacientes y métodos

Estudio longitudinal en pacientes diagnosticados de tubulopatías primarias en edad pediátrica en el área de Nefrología

Pediátrica del Hospital Universitario Central de Asturias desde su diagnóstico hasta su último seguimiento, a través de la historia clínica digitalizada de soporte informático durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1988 hasta el 31 de diciembre de 2018. Se obtuvo consentimiento informado tras entrega de un documento que explicaba las características del estudio. Se solicitó la colaboración y permiso de los servicios de nefrología de nuestro hospital (32 pacientes) y de otros hospitales de Asturias (10 pacientes) y de fuera de la provincia (6 pacientes) para la actualización de los datos requeridos en el seguimiento. En el caso de aquellos pacientes en los que no se conocía su seguimiento médico, se intentó contactar con ellos directamente (5 pacientes).

Se incluyeron enfermos diagnosticados en edad pediátrica de: síndrome de Gitelman (SG), acidosis tubular renal distal (ATRD), cistinuria, cistinosis, raquitismo hipofosfatémico ligado al X (RHLX), diabetes insípida nefrogénica, síndrome de hipomagnesemia con hiper calciuria y nefrocalcinosis (HHNC), síndrome de Gordon, enfermedad de Dent (ED), síndrome de Lowe (SL), enfermedades mitocondriales, raquitismo hipofosfatémico con hiper calciuria (RHHHC) y defecto del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Se excluyeron a los pacientes diagnosticados de tubulopatías renales transitorias adquiridas, secundarias a drogas, tóxicos o enfermedades autoinmunes, diagnosticados de tubulopatías primarias en edad adulta, no localizados por falta de información administrativa y/o que rechazaron entrar en el estudio. El diagnóstico se hizo en base a datos clínicos y bioquímicos y, cuando fue posible, se confirmó el diagnóstico por estudio genético.

Se elaboró un formulario de recogida de datos que incluía datos de filiación, variables clínicas, analíticas y radiológicas desde el diagnóstico hasta el último seguimiento, obteniéndose la información de las historias clínicas.

El filtrado glomerular estimado (FGe) se calculó mediante los valores de creatinina sérica utilizando la ecuación revisada de Schwartz para el paciente pediátrico<sup>2</sup> y la CKD-EPI 2009 para el adulto<sup>3</sup>. Por la afectación mantenida de la función tubular con alteraciones bioquímicas secundarias, todos los pacientes tuvieron enfermedad renal crónica; se consideró fallo renal crónico un FGe < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y enfermedad renal terminal un FGe < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <sup>4</sup>.

Se utilizaron valores de referencia del Estudio Español de Crecimiento del 2010 para calcular las desviaciones estándar (DE) relacionadas con la talla para la edad y sexo correspondiente<sup>5</sup>. Se consideró retraso en el crecimiento una talla por debajo de -2DE<sup>6</sup>. La talla genéticamente determinada para cada paciente en el que se dispuso de la talla de los padres se calculó según la siguiente fórmula: (talla del padre + talla madre ± 13)/2 según la fórmula de Tanner<sup>7</sup>.

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación Regional del Principado de Asturias. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático SPSS para Windows v. 16 (IBM Corp, Armonk, NY, EE. UU.). En el estudio se utilizó estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se expresaron como media y DE (? ± DE) o mediana y rango intercuartílico, y las cualitativas como proporción y porcentaje, salvo otra indicación.

## Resultados

### Presentación y diagnóstico

Un total de 53 pacientes pediátricos, procedentes de 44 familias, fueron incluidos. Todos ellos de raza caucásica. La tubulopatía más diagnosticada fue el SG, en 19 casos de los que 16 (84%) eran de etnia gitana, seguida por ATRD, cistinuria, RHLX y cistinosis (tabla 1). Las tubulopatías restantes, con una frecuencia por tipo menor de 3 casos (diabetes insípida nefrogénica, HHNC, ED, SL, síndrome de Gordon, RHHC, enfermedades mitocondriales, y defecto del receptor del factor de crecimiento epidérmico), representaron aproximadamente un 25% del total.

Las manifestaciones clínicas de presentación más frecuentes fueron (tabla 1): descompensaciones metabólicas, consistentes en alteraciones hidroelectrolíticas, del equilibrio ácido-base y/o calciofosfóricas, asociadas a procesos intercurrentes (21 casos, 40%), hipocrecimiento (20 casos, 38%), vómitos recurrentes (11 casos, 21%), poliuria (10 casos, 19%), dolor abdominal (10 casos, 19%), raquitismo y deformidades óseas (7 casos, 13%), astenia (6 casos, 11%), urolitiasis (4 casos, 8%), tetania o parestesias (3 casos, 6%).

Todos los pacientes diagnosticados de RHLX y de síndrome de Fanconi (3 cistinosis y uno enfermedad mitocondrial) presentaron lesiones óseas de raquitismo al inicio y los que padecían HHNC y RHHC tuvieron nefrocalcinosis al comienzo.

Las manifestaciones extrarrenales asociadas al inicio fueron frecuentes. Siete pacientes presentaron afectación ocular: 3 pacientes depósitos de cistina correspondientes a los

diagnosticados de cistinosis, 2 casos cataratas congénitas en los SL, un caso de edema corneal bilateral en una de las enfermedades mitocondriales, en la que se detectó hiperaminoaciduria al buscar afectación renal asociada, y, por último, coriorretinitis en una de las pacientes que padecía HHNC. Cuatro de los 8 pacientes (50%) diagnosticados de ATRD presentaron pérdida de audición. La tubulopatía por defecto del receptor del factor de crecimiento epidérmico mostró una alopecia y eritrodermia grave generalizada de mala evolución y resistente a tratamiento.

Los valores analíticos más representativos al diagnóstico de las series de tubulopatías más prevalentes, mostradas en la tabla 1, se detallan a continuación. Los datos correspondientes a los niños con cistinuria no se señalan ya que únicamente presentaban eliminación urinaria elevada de aminoácidos dibásicos.

- SG. Gasometría venosa: pH 7,47 ± 0,70; bicarbonato 29,12 ± 4,43 mEq/l. Bioquímica sérica: potasio 2,55 ± 0,39 mEq/l; cloro 98,13 ± 4,42 mEq/l; magnesio 1,40 ± 0,36 mg/dl. Bioquímica urinaria: excreción fraccional de potasio 23,61 ± 12,09%; excreción fraccional de magnesio 6,37 ± 1,92%; cociente calcio/creatinina 0,02 ± 0,02 mg/mg.
- ATRD. Gasometría venosa: pH 7,22 ± 0,10; bicarbonato 12,4 ± 3,4 mEq/l. Bioquímica sérica: potasio 2,78 ± 0,93 mEq/l; cloro 113,38 ± 7,35 mEq/l. Bioquímica urinaria: pH urinario mínimo: 6,81 ± 0,38; cociente calcio/creatinina 0,53 ± 0,24 mg/mg.
- RHLX. Bioquímica sérica: fósforo 2,59 ± 0,34 mg/dl; calcio 9,60 ± 0,54 mg/dl; fosfatasa alcalina 916,12 ± 176,01 U/l; hormona paratiroidea 36,50 ± 31 pg/ml; calcidiol 44,28 ± 17,79 ng/ml. Bioquímica urinaria: reabsorción tubular de fosfato 66 ± 13%.
- Cistinosis. Gasometría venosa: pH 7,33 ± 0,01; bicarbonato 17,7 ± 2 mEq/l. Bioquímica sérica: ácido úrico 1,2 ± 0,4 mg/dl; magnesio 2,19 ± 0,1 mg/dl; fósforo 2,50 ± 0,62 mg/dl; fosfatasa alcalina 1249,67 ± 35,23 U/l. Bioquímica urinaria: reabsorción tubular de fosfato 56,01 ± 22,50%; cociente calcio/creatinina 0,08 ± 0,07 mg/mg; cociente proteínas/creatinina 2,23 mg/mg

Los datos relativos al estudio genético de los enfermos se muestran en la tabla 2.

### Evolución

En 3 pacientes no pudo realizarse el estudio actualizado porque 2 fallecieron, uno con SL de accidente de tráfico a los 6 años y otro con SG por causas desconocidas a la edad de 35 años, y el tercer caso fue un paciente con HHNC del que se perdió el seguimiento al ser dado de alta en nuestra unidad a los 18 años. Los pacientes recibieron suplementos minerales y/o hidroelectrolíticos como tratamiento, según su tubulopatía de base. Además, se instauraron tratamientos hormonales cuando fue necesario: derivados activos de la vitamina D en RHLX y en pacientes con síndrome de Fanconi, tiroxina en cistinosis, hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) si hipocrecimiento persistente como se detalla posteriormente. Todos los pacientes con cistinosis

**Tabla 1 – Tubulopatías primarias. Datos de presentación en la serie total y en las enfermedades más prevalentes, con 3 o más niños**

| Tubulopatía renal | N.º (%)  | Sexo M/F | Mediana de la edad en años (RIQ) | Presentación N.º (%)  |
|-------------------|----------|----------|----------------------------------|---|
| Serie global      | 53 (100) | 28/25    | 5,08 (1,33-8,50)                 | Descompensación metabólica, 21 (40)<br>Talla baja, 20 (38)  |
| SG                | 19 (36)  | 10/9     | 8,50 (5,25-12,33)                | Despistaje familiar, 3 (16)<br>Clínica neuromuscular, 3 (16)<br>Descompensación metabólica, 9 (47)<br>Hallazgo casual, 2 (11)<br>Síncope, 1(5)<br>Astenia, 1(5) |
| ATRD              | 8 (15)   | 5/3      | 0,42 (0,33-3,69)                 | Descompensación metabólica, 6 (75)<br>Vómitos recurrentes, 6 (75)<br>Despistaje familiar, 1 (12)<br>Urolitiasis, 1 (12)<br>Nefrocalcinosis, 8 (100)             |
| Cistinuria        | 6 (11)   | 1/5      | 5,50 (2,25-12,25)                | Urolitiasis, 1 (17)<br>Despistaje familiar, 5 (83)  |
| RHLX              | 4 (7)    | 0/4      | 3,17 (1,27-5,75)                 | Raquitismo y/o deformidades óseas, 4 (100)<br>Despistaje familiar, 1 (25)   |
| Cistinosis        | 3 (6)    | 3/0      | 2,75 (1,79-2,88)                 | Descompensación metabólica, 3 (100)<br>Vómitos recurrentes, 3 (100)<br>Talla baja, 3 (100)<br>Raquitismo, 3 (100)<br>Nefrocalcinosis, 3 (100)                   |

ATRD: acidosis tubular renal distal; F: femenino; M: masculino; N.º: número de casos; RHLX: raquitismo hipofosfatémico ligado a X; RIQ: rango intercuartílico SG: síndrome de Gitelman.

recibieron asimismo cisteamina como agente depletante de cistina, desde que estuvo disponible para su administración.

La [tabla 3](#) muestra datos evolutivos de las tubulopatías en las que hubo al menos 3 casos diagnosticados. El periodo de seguimiento de todos los enfermos fue de 18,92 (6,26-24,33) años. Se detallan a continuación valores bioquímicos de los grupos detallados en el último seguimiento.

- SG. Gasometría venosa: pH  $7,44 \pm 0,5$ ; bicarbonato  $29,56 \pm 2,83$  mEq/l. Bioquímica sérica: potasio  $2,90 \pm 0,35$  mEq/l; cloro  $97,08 \pm 3,55$  mEq/l; magnesio  $1,42 \pm 0,33$  mg/dl. Bioquímica urinaria: excreción fraccional de potasio  $15,67 \pm 10,04\%$ ; excreción fraccional de magnesio  $7,18 \pm 4,01\%$ ; cociente calcio/creatinina  $0,10 \pm 0,13$  mg/mg.
- ATRD. Gasometría venosa pH  $7,33 \pm 0,03$ ; bicarbonato  $23,08 \pm 2,69$  mEq/l. Bioquímica sérica: potasio  $4,16 \pm 0,23$  mEq/l; cloro  $103,75 \pm 2,96$  mEq/l; anión gap sangre  $18,70 \pm 3,16$ . Bioquímica urinaria: anión gap  $64,25 \pm 27,41$ ; cociente urinario calcio/creatinina  $0,16 \pm 0,05$  mg/mg.
- RHLX. Bioquímica sérica: fósforo  $2,46 \pm 1,03$  mg/dl; calcio  $9,57 \pm 0,63$  mg/dl; fosfatasa alcalina  $174,01 \pm 149,89$  U/l; hormona paratiroidea  $95,00 \pm 45,61$  pg/ml; calcidiol  $44,42 \pm 9,88$  ng/ml. Bioquímica urinaria: reabsorción tubular de fosfato  $78,39 \pm 19,94\%$ ; cociente urinario calcio/creatinina  $0,05 \pm 0,04$  mg/mg.
- Cistinosis. Gasometría venosa: pH  $7,40 \pm 0,03$ ; bicarbonato  $26,3 \pm 0,49$  mEq/l. Bioquímica sérica: ácido úrico  $4,56 \pm 2,64$  mg/dl; magnesio  $1,94 \pm 0,29$  mg/dl; fósforo  $2,50 \pm 0,62$  mg/dl; fosfatasa alcalina  $242,00 \pm 314,39$  U/l. Bioquímica urinaria: reabsorción tubular de fosfato  $61,06 \pm 9,49\%$ ; cociente calcio/creatinina  $0,10 \pm 0,17$  mg/mg.

## Crecimiento

La [tabla 4](#) muestra datos relacionados con la evolución del crecimiento. La talla final fue  $162,6 \pm 9,4$  cm para los 31 pacientes adultos de toda la serie. La comparación de la talla final alcanzada en cada grupo de pacientes en relación con la genéticamente determinada fue como sigue. SG, 9 pacientes, talla final  $171,4 \pm 12,6$  y  $159,4 \pm 3,9$  cm para varones y mujeres vs. talla genética correspondiente de  $172,9 \pm 7,2$  y  $163,6 \pm 2,6$  cm, respectivamente. ATRD, 6 pacientes, talla final  $163,0 \pm 2,5$  y  $166,7 \pm 5,3$  cm para varones y mujeres vs. talla genética correspondiente de  $167,8 \pm 14,1$  y  $164,4 \pm 3,3$  cm, respectivamente. RHLX, 3 mujeres, talla final  $152,6 \pm 2,2$  cm vs. talla genética estimada de  $158,8 \pm 1,44$  cm.

## Función renal

Como se muestra en la [tabla 3](#), en 16 pacientes (32%) se objetivó un FGe  $< 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> durante su seguimiento de manera persistente. Ocho enfermos tuvieron un FGe entre 60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (2 casos de SG, 3 casos ATRD, un caso RHHC, un caso de enfermedad mitocondrial y un caso HHNC), 4 entre 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (un caso ATRD, un caso de SL, 2 casos cistinuria), uno entre 16-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (un caso HHNC), 3 pacientes con enfermedad renal terminal habían requerido terapia renal sustitutiva por fracaso renal terminal (2 casos con cistinosis habían sido trasplantados renales y uno con ED se encontraba en fase de diálisis peritoneal previa al trasplante). La [tabla 3](#) muestra los datos de las tubulopatías más prevalentes.

**Tabla 2 – Tubulopatías primarias. Estudio genético**

| Tubulopatía renal<br>N.º<br>(Mutación encontrada /Estudio<br>genético realizado) | Hallazgos   |
|--|---|
| Síndrome de Gitelman<br>18/18 <sup>a</sup>                                       | -Homocigosis. Gen SLC12A3: c.1177+1G>T, <i>splicing</i> : 15/19<br>-Heterocigosis. Gen SLC12A3. c.2954 G>A; p.Cys985Tyr/ no segunda variante: 1/19<br>-Heterocigosis compuesta. Gen SLC12A3: c.1177+1G>T, <i>splicing</i> / c.20_21delCA; p.Thr7ArgfsStop22: 1/19   |
| ATRD<br>5/8  | -Heterocigosis compuesta. Gen SLC12A3: c.1142C>T; p. Thr381Met / c.2982 C>A; p.Cys994Stop:1/19<br>-Homocigosis. Gen ATP6V1B1: c.581+1G>A, <i>splicing</i> : 3/8<br>-Heterocigosis compuesta. Gen ATP6V1B1: c.581+1G>A, <i>splicing</i> / c.1075G>A; p.Glu330Lys: 1/8<br>-Heterocigosis compuesta. Gen ATP6V0A4: c.581+1G>A, <i>splicing</i> / c.1075G>A; p. Glu330Lys: 1/8<br>-Heterocigosis. Gen ATP6V0A4. c.1188insA; p.Tyr 396Stop / no segunda variante: 1/8<br>-Homocigosis. Gen ATP6V1B1: c.91C>T; Arg31Stop: 1/8<br>-Heterocigosis. Gen ATP6V1B1: c.1181G>A; Arg394Gln/ no segunda variante: 1/8 |
| RHLX<br>4/4  | -Heterocigosis. Gen PHEX: c.871C>T; p. Arg291Stop: 3/4<br>-Heterocigosis. Gen PHEX: c.1404G>C; p.Lys468Asn: 1/4   |
| Cistinosis<br>DIN<br>1/1 <sup>a</sup>  | -Homocigosis. Gen CTNS: indel 57 kb: 3/3<br>-Homocigosis. Gen AVPR2: c.877T>G; p.Trp293Gly. Familiar  |
| Enfermedad de Dent<br>2/2  | -Mutación puntual (Y140X) en el gen CLCN5. Familiar   |
| Síndrome de Lowe<br>1/1 <sup>a</sup>   | - Hemicigosis Gen CLCN5 del exón 2-12. De novo o familiar<br>-Heterocigosis. Gen OCRL1: c.1666 A>T; p.Arg556Stop.   |
| HHNC<br>1/1 <sup>a</sup>   | -Homocigosis. Gen CLDN19: c.59G>A; p.Gly20Asp   |
| EM<br>1/1 <sup>a</sup>   | -mitDNA. 5.6Kb Del  |
| Síndrome de Gordon<br>1/1  | -Heterocigosis. Gen WNK1: c.1888A>G p.E630G   |
| Defecto del receptor del FCE<br>1/1  | -Homocigosis. Gen EGFR: c.1283G>A; p.G428D  |
| RHHC<br>1/1  | -Heterocigosis. Gen SLC34A3: c.232G>A; p.Gly78Arg / no segunda variante   |

ATRD: acidosis tubular renal distal; DIN: diabetes insípida nefrogénica; ED: enfermedad de Dent; EM: enfermedad mitocondrial; FCE: factor de crecimiento epidérmico; HHNC: hipomagnesemia con hipercalcemia y nefrocalcinosis; N.º: número de casos; RHHC: raquitismo hipofosfatémico con hipercalcemia; RHLX: raquitismo hipofosfatémico ligado al X; SL: síndrome de Lowe.

<sup>a</sup> Un caso no testado genéticamente.

**Tabla 3 – Tubulopatías primarias. Datos del seguimiento en la serie total y en las enfermedades más prevalentes, con 3 o más niños**

| Tubulopatía renal | N.º | Mediana de la edad actual en años (RIQ) | Mediana de seguimiento actual en años (RIQ) | FGe < 90mL/min/1,73m <sup>2</sup> N.º (%) | Nefrocalcinosis N.º (%) |
|-------------------|-----|---|---|---|-------------------------|
| Serie global      | 50  | 22,09<br>(13,56-31,65)                  | 18,92<br>(6,25-24,33)                       | 16 (32)                                   | 16 (32)                 |
| SG                | 18  | 17,63<br>(12,96-29,06)                  | 8,58<br>(3,04-22,13)                        | 2 (11)                                    | 0 (0)                   |
| ATRD              | 8   | 23,67<br>(16,65-33,23)                  | 20,63<br>(15,75-32,88)                      | 4 (50)                                    | 8 (100)                 |
| Cistinuria        | 6   | 24,83<br>(16,92-37,88)                  | 20,33<br>(16,63-25,67)                      | 2 (33)                                    | 0 (0)                   |
| RHLX              | 4   | 39,17<br>(27,79-46,83)                  | 36,13<br>(26,65-41,08)                      | 0 (0)                                     | 3 (75)                  |
| Cistinosis        | 3   | 26,17<br>(17,54-32,33)                  | 23,42<br>(15,75-29,42)                      | 2 (67)                                    | 3 (100)                 |

ATRD: acidosis tubular renal distal; FGe: filtrado glomerular estimado; N.º: número de casos; RHLX: raquitismo hipofosfatémico ligado al X; RIQ: rango intercuartílico; SG: síndrome de Gitelman.

**Tabla 4 – Tubulopatías primarias. Crecimiento en la serie total y en las enfermedades más prevalentes, con 3 o más niños**

| Tubulopatía renal | Al diagnóstico      |                    | Último seguimiento  |                    | Tratamiento rhGH (%) |
|-------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|----------------------|
|                   | Hipocrecimiento (%) | Talla (Media ± DE) | Hipocrecimiento (%) | Talla (Media ± DE) |                      |
| Serie global      | 20/53 (38)          | -1,39 ± 1,49       | 14/53 (26)          | 1,07 ± 1,54        | 7/53 (13)            |
| SG                | 5/19 (26)           | -0,90 ± 1,28       | 3/18 (16)           | -0,75 ± 1,32       | 1/19 (5)             |
| ATRD              | 4/8(50)             | -1,85 ± 2,09       | 3/8 (38)            | -0,60 ± 2,01       | 1/8 (13)             |
| Cistinuria        | 0/0 (0)             | -0,16 ± 0,64       | 0/0 (0)             | 0,23 ± 0,23        | 0/6 (0)              |
| RHLX              | 3/4 (75)            | -2,42 ± 0,52       | 2/4 (50)            | -1,71 ± 0,53       | 1/4 (25)             |
| Cistinosis        | 3/3 (100)           | -2,67 ± 0,83       | 1/3 (33)            | -2,28 ± 1,08       | 3/3 (100)            |

ATRD: acidosis tubular renal distal; DE: desviación estándar; rhGH: hormona de crecimiento recombinante humana; RHLX: raquitismo hipofosfatémico ligado al X; SG: síndrome de Gitelman.

Se muestra número de casos con hipocrecimiento, definido por talla inferior a -2DE de los valores de referencia para población de la misma edad y sexo, con respecto al número de grupo correspondiente.

### Otras complicaciones

A lo largo de su evolución, y tanto durante la edad pediátrica como en la adultez, 11 de los pacientes presentaron urgencias metabólicas que precisaron ingresos hospitalarios y/o atención en urgencias con tratamiento iónico intravenoso. Siete de estos enfermos tenían SG y desarrollaron cuadros de hipopotasemia severa en el contexto de episodios de gastroenteritis aguda o asma tratada con salbutamol. Un paciente con síndrome de Fanconi por enfermedad mitocondrial presentó varias crisis de hipokaliemia, rabdomiólisis y fallo renal agudo. Tres de los pacientes con SG tuvieron síncope de causa no clara y 2 desarrollaron problemas graves de tiroides.

Nueve enfermos tuvieron episodios de cólicos nefríticos y/o cálculos renales: 4 con ATRD, 2 con cistinuria, uno con RHCC, un caso con HHNC, un caso de ED. Dos enfermos con cistinuria requirieron intervenciones quirúrgicas para exéresis de cálculos renales.

Seis pacientes con ATRD presentaron sordera neurosensorial, 5 en edad preescolar, portando audífonos 5 de ellos. Ninguno de los pacientes con RHLX presentó hipoacusia.

Los 3 pacientes diagnosticados con cistinosis presentaron cristales de cistina en la córnea con pérdida de la agudeza visual. Los 2 casos de SL fueron operados de cataratas congénitas.

Un caso de cistinosis fue intervenido tras finalizar su crecimiento por tórax en quilla y para elongaciones de miembros inferiores. Dos mujeres con RHLX desarrollaron espolones calcáneos y una fue sometida a cirugía para corrección de problemas ortopédicos.

En 10 pacientes se constataron trastornos adaptativos, depresión y/o ansiedad. Una paciente diagnosticada de enfermedad mitocondrial desarrolló sordera y desmielinización del sistema nervioso a nivel supratentorial, tronco y diencefalo, ptosis palpebral bilateral con oftalmoparesia externa parcial. El paciente con SL presentó un retraso madurativo franco con crisis epilépticas asociadas.

### Discusión

Nuestro estudio analiza una serie de 53 pacientes con distintas tubulopatías primarias, confirmadas en su mayoría

genéticamente, en un área geográfica concreta. El estudio suministra datos originales sobre la forma de presentación clínica y su evolución a largo plazo. Aunque las tubulopatías primarias comprenden enfermedades distintas, es de interés el análisis conjunto de la muestra ya que muchas de ellas comparten similares manifestaciones bioquímicas y clínicas, como alteraciones del equilibrio ácido-base, pérdida de sal, diselectrolitemias, etc. y afectación ósea y del crecimiento, poliuria, urolitiasis, nefrocalcinosis, patología extrarrenal, etc., respectivamente. Así, en muchas ocasiones se plantean problemas en el diagnóstico diferencial, dificultades incrementadas porque todas ellas son enfermedades raras sobre las que existe poca experiencia en cada institución. Asimismo, la evolución a largo plazo de las tubulopatías primarias es en gran medida desconocida.

El diseño de nuestro estudio no permite aportar datos precisos sobre la prevalencia de las tubulopatías pero confirma que son enfermedades raras o muy raras y que el SG es la más prevalente, dato concordante con lo divulgado recientemente en una amplia cohorte europea multicéntrica<sup>8</sup>. Aunque es esperable que un alto porcentaje de pacientes con SG se diagnostiquen en la edad adulta<sup>9-11</sup> o pasen incluso desapercibidos, nuestros datos muestran un número elevado de casos de inicio en la edad pediátrica, un hallazgo justificado en parte por la alta frecuencia de esta enfermedad en población de etnia gitana y por realizarse el diagnóstico de la enfermedad en familiares asintomáticos. En relación con el RHLX, los datos de la literatura apuntan a una prevalencia de 1/20.000 nacidos vivos<sup>12-14</sup>, frecuencia que no se ajusta al número de casos de nuestra serie. Existe posibilidad de un infradiagnóstico de RHLX, como se ha descrito en otras áreas europeas<sup>13,14</sup>, probablemente asociado al espectro clínico tan variable de la enfermedad y la existencia de casos leves<sup>15,16</sup>. El 25% de la serie correspondió a tubulopatías renales aún más minoritarias que estaban en consonancia con la frecuencia epidemiológicas de estas entidades<sup>17,18</sup>.

Es de notar que la serie no incluye casos de síndrome de Bartter. La explicación de este hecho podría estar en que en territorios geográficamente limitados (islas, zonas montañosas con medios de transporte deficitarios)<sup>19</sup> la aparición de fenómenos de deriva génica puede condicionar la selección de un escenario genético concreto y, por ende, de enfermedades primarias. El síndrome de Bartter tipo 3 y el

SG pueden presentar manifestaciones clínicas similares y dar lugar a errores diagnósticos<sup>8,20</sup>, pero esta no parece ser la explicación ya que la mayor parte de los pacientes tuvieron confirmación genética. Otras formas de síndrome de Bartter serían de gravedad suficiente como para no pasar desapercibidas.

La descompensación clínica y metabólica fue el motivo de presentación más frecuente que condujo al diagnóstico seguido del hipocrecimiento (tabla 1). Estos hallazgos, aunque en general conocidos<sup>21</sup>, confirman la necesidad de descartar el diagnóstico de tubulopatía subyacente ante un niño pequeño con una alteración del equilibrio ácido-base y/o del equilibrio hidroelectrolítico grave, recurrente o difícil corrección con las medidas terapéuticas habituales. De igual forma el déficit de medro y la afectación del crecimiento son manifestaciones comunes a las tubulopatías primarias y motivo de consulta que conduce al diagnóstico. Alteraciones radiológicas como nefrocalcinosis, urolitiasis y lesiones de raquitismo corresponden a algunos tipos o grupos de tubulopatías. Es también reseñable que el despistaje familiar es un motivo creciente de diagnóstico, debido al mejor conocimiento de las tubulopatías y de su forma de transmisión, y la mayor disponibilidad de estudios genéticos. Es de esperar que el diagnóstico precoz pueda facilitar el mejor seguimiento de los pacientes y disminuir las complicaciones agudas y a largo plazo. No obstante, la ausencia de una alteración génica no excluye la presencia de tubulopatía primaria ya que, con las técnicas actuales, el defecto genético no se encuentra en torno a un 15-20% de los casos<sup>8,22</sup>.

Nuestros resultados (tabla 1) señalan que las tubulopatías primarias en su conjunto son entidades pediátricas que se presentan clínicamente en los primeros años de la vida y sin predominio por sexos. Esta afirmación está sesgada por el diseño del estudio ya que no se incluyeron casos de comienzo en la edad adulta. La identificación precoz de casos asintomáticos por estudio familiar también implica un adelanto del diagnóstico antes de que existan manifestaciones. Datos de la literatura indican que la cistinuria es más frecuente que comience en la segunda década de la vida<sup>23</sup> y también es conocido que el SG es una entidad de diagnóstico tardío, en la adultez, en un alto porcentaje de pacientes. A este respecto, es notable que más del 90% de los pacientes diagnosticados de SG tuvieron estudio genético confirmatorio y todos los pacientes de etnia gitana portaron la misma mutación intrón 9+1G>T<sup>24</sup> (tabla 2). Se han descrito otros grupos étnicos con mutaciones similares como: la mutación p.Arg642Cys en población japonesa<sup>9</sup>, la mutación de p.Thr60Met en los habitantes procedentes de China<sup>25</sup> y la p.Ser402X en los procedentes de Italia<sup>26</sup>. En nuestra serie, en todos los pacientes diagnosticados de RHLX se detectó una mutación patogénica en el gen PHEX, porcentaje mayor del notificado habitualmente en la literatura<sup>27-29</sup>, siendo el 25% de ellas de origen familiar y el 75% de novo.

Otra aportación interesante del presente estudio es la información sobre seguimiento a largo plazo, aspecto sobre el que existen muy escasas publicaciones<sup>1,30-32</sup>. La tabla 3 muestra datos de seguimiento hasta adultos jóvenes de pacientes diagnosticados de tubulopatías primarias en la infancia con un seguimiento medio de casi 2 décadas. Es

de señalar que una tercera parte de los casos presentaron un FGe < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Este hecho es conocido en enfermedades como la cistinosis, así como en algunas otras enfermedades como las metabólicas, y ha sido recientemente descrito en pacientes con ATRD<sup>32</sup>. Nuestro estudio muestra que un 50% de los adultos jóvenes con ATRD presentaron un FGe < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, enfatizando la necesidad de controlar la función glomerular en el seguimiento de estos pacientes. Asimismo, hasta un 11% de pacientes con SG tuvieron disminución del FGe a una edad media de 20 años, dato relevante y de implicaciones clínicas evidentes para el control nefrológico de estos enfermos. La tabla 3 también muestra que todos los pacientes con ATRD o con cistinosis tuvieron nefrocalcinosis, hallazgo característico en estas enfermedades y ya presente al diagnóstico. Sin embargo, el alto porcentaje de pacientes con RHLX que desarrollaron nefrocalcinosis está presumiblemente relacionado con el tratamiento con fosfato y metabolitos de la vitamina D<sup>33,34</sup>. La ecografía es una técnica muy sensible para el diagnóstico de nefrocalcinosis y el significado práctico de este hallazgo es cuestionable, no habiéndose relacionado con aparición de síntomas o signos clínicos en pacientes con RHLX, no es causa del fallo renal en la cistinosis ni parece ser responsable de la disminución de la filtración glomerular observada en la ATRD. Nuestro estudio confirma asimismo que el tratamiento médico no corrige las alteraciones metabólicas de los pacientes con tubulopatías primarias ni evita muchas de sus complicaciones extrarrenales. Aunque deba de insistirse en la necesidad del tratamiento y en la adherencia al mismo, así como en la importancia de mantener el seguimiento cuando los pacientes pediátricos son transferidos a unidades de adultos<sup>35-37</sup>, es preciso tener también presente y monitorizar los potenciales efectos adversos de la medicación.

El presente estudio demuestra la afectación del crecimiento como manifestación prevalente de las tubulopatías, un hecho ya conocido<sup>9,21,32,38</sup>, y su mejoría con el tratamiento y adecuado seguimiento (tabla 4). Hay que señalar que la afectación inicial del crecimiento fue particularmente importante en los niños con ATRD, RHLX y cistinosis, revirtiéndose el hipocrecimiento casi a valores de talla próximos a la media en los pacientes con ATRD, mejorando solo parcialmente en los individuos con RHLX y apenas modificándose en aquellos con cistinosis. Estos datos son compatibles con el crecimiento de recuperación inducido por la normalización de la bicarbonatemia en la ATRD<sup>32</sup>, con el efecto beneficioso pero insuficiente del tratamiento convencional con suplementos de fosfato y derivados de la vitamina D en RHLX<sup>15,39,40</sup> y con la gravedad del hipocrecimiento en la cistinosis, el error innato del metabolismo que más afecta el crecimiento en talla<sup>38,41</sup>. El análisis de nuestra serie suministra además datos sobre talla final adulta en pacientes con tubulopatías primarias, una información escasamente notificada en la literatura<sup>42-44</sup> y muestra también que un 13% de los pacientes precisaron administración de rhGH, aunque ninguna tubulopatía está aceptada oficialmente en nuestro país como indicación terapéutica de rhGH.

En resumen, este trabajo ofrece datos relevantes sobre las características diagnósticas y evolutivas de tubulopatías primarias confirmadas por análisis genético en la mayor parte de los casos. Ratifica que son enfermedades raras, siendo el

SG la tubulopatía de inicio en la infancia más frecuente, y heterogéneas, pero que comparten manifestaciones clínicas y analíticas tanto iniciales como evolutivas. Enfatiza la importancia de la afectación del crecimiento en estas entidades y su grado de reversibilidad según la nefropatía primaria, así como la necesidad de utilizar rhGH en algunos casos. Además, nuestro estudio provee información sobre seguimiento a largo plazo de los pacientes con tubulopatías primarias diagnosticados en edad pediátrica, resaltando la posibilidad de episodios de descompensación metabólica y de la presencia de complicaciones extrarrenales y alerta sobre el alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal glomerular.

## Financiación

Instituto de Salud Carlos III. Proyecto PI 17/01745.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Khosravi M, Walsh SB. The long-term complications of the inherited tubulopathies: An adult perspective. *Pediatr Nephrol.* 2014;30:385–95, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-014-2779-6>.
- Zachwieja K, Korohoda P, Kwinta-Rybicka J, Miklaszewska M, Moczulska A, Bugajska J, et al. Which equations should and which should not be employed in calculating eGFR in children? *Adv Med Sci.* 2015;60:31–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.advms.2014.08.007>.
- Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: More accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:622–7, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.02.337>.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1–59, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>.
- Carrascosa A, Fernández J, Ferrández A, López Siguero J, López D, Sánchez E. Estudios españoles de crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2011;53–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.10.005>.
- Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: A summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4210–7, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-0509>.
- Tanner JM. *Foetus into man: Physical growth from conception to maturity.* 2.<sup>a</sup> ed. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1989.
- Ashton EJ, Legrand A, Benoit V, Roncelin I, Venisse A, Zennaro MC, et al. Simultaneous sequencing of 37 genes identified causative mutations in the majority of children with renal tubulopathies. *Kidney Int.* 2018;93:961–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.10.016>.
- Fujimura J, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Nakanishi K, Horinouchi T, et al. Clinical and genetic characteristics in patients with Gitelman syndrome. *Kidney Int Reports.* 2019;4:119–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2018.09.015>.
- Blanchard A, Bockenbauer D, Bolignano D, Calò LA, Cosyns E, Devuyst O, et al. Gitelman syndrome: Sensensus and guidance from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference simultaneous. *Kidney Int.* 2017;91:24–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.201609.046>.
- Lin SH, Shiang JC, Huang CC, Yang SS, Hsu YJ, Cheng CJ. Phenotype and genotype analysis in Chinese patients with Gitelman's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2500–7, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1905>.
- Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, Okazaki R, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: Prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J.* 2015;62:811–6, <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.EJ15-0275>.
- Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: A retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:125–36, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-0515>.
- Emma F, Cappa M, Antoniazzi F, Bianchi ML, Chiodini I, Eller Vainicher C, et al. X-linked hypophosphatemic rickets: An Italian experts' opinion survey. *Ital J Pediatr.* 2019;45:1–7, <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-019-0654-6>.
- Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:435–55, <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>.
- Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A, Prieto-Alhambra D, Cooper C, Pinedo-Villanueva R, et al. Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105, e871–8.
- Bökenkamp A, Ludwig M. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: An update. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:2201–12, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-016-3343-3>.
- Van Berkel Y, Ludwig M, van Wijk JAEE, Bökenkamp A. Proteinuria in Dent disease: A review of the literature. *Pediatr Nephrol.* 2016;32:1851–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-016-3499-x>.
- García-Nieto VM, Claverie-Martín F, Perdomo-Ramírez A, Cárdoaba-Lanus E, Ramos-Trujillo E, Mura-Escorche G, et al., RenalTube Group. Consideraciones acerca de las bases moleculares de algunas tubulopatías en relación con la endogamia y los desplazamientos poblacionales. *Nefrol.* 2020;40:126–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2019.08.004>.
- Seys E, Andrini O, Keck M, Mansour-Hendili L, Courand P-Y, Simian C, et al. Clinical and genetic spectrum of Bartter syndrome type 3. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2540–52, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016101057>.
- Topaloglu R, Baskin E, Bahat E, Kavukcu S, Cakar N, Donmez O, et al. Hereditary renal tubular disorders in Turkey: Demographic, clinical, and laboratory features. *Clin Exp Nephrol.* 2011;15:108–13, <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-010-0367-z>.
- Mejía N, Santos F, Claverie-Martín F, García-Nieto V, Ariceta G, Castaño L, et al., RenalTube Group. A network tool for clinical and genetic diagnosis of primary tubulopathies. *Eur J Pediatr.* 2013;172:775–80, <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-013-1934-6>.
- Parr JM, Desai D, Winkle D. Natural history and quality of life in patients with cystine urolithiasis: A single centre study. *BJU Int.* 2015;116:31–5, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.13169>.
- Herrero-Morin JD, Rodríguez J, Coto E, Gil-Pena H, Álvarez V, Espinosa L, et al. Gitelman syndrome in Gypsy paediatric



- patients carrying the same intron 9 + 1 G>T mutation. Clinical features and impact on quality of life. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:151-5, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq352>.
25. Shao L, Lang Y, Wang Y, Gao Y, Zhang W, Niu H, et al. High-frequency variant p.T60M in NaCl cotransporter and blood pressure variability in Han Chinese. *Am J Nephrol*. 2012;35:515-9, <http://dx.doi.org/10.1159/000339165>.
26. Syrén ML, Borsa Ghiringhelli N, Bettinelli A, Colussi G, Vargas-Poussou R, Tammaro F, et al. The mutation c.1196-1202dup7bp (p.Ser402X) in the SLC12A3 gene clusters in Italian Gitelman syndrome patients and reflects the presence of a common ancestor. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:557-61, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq458>.
27. Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, Brusgaard K. Mutational analysis of PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets. *J Hum Genet*. 2012;57:453-8, <http://dx.doi.org/10.1038/jhg.2012.56>.
28. Rowe PSN, Oudet CL, Francis F, Sinding C, Pannetier S, Econs MJ, et al. Distribution of mutations in the PEX gene in families with X-linked hypophosphatemic rickets (HYP). *Hum Mol Genet*. 1997;6:539-49, <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/6.4.539>.
29. Ruppe MD, Brosnan PG, Au KS, Tran PX, Dominguez BW, Northrup H. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and DMP1 in a cohort of patients with hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74:312-8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03919.x>.
30. Vijay Kiran B, Barman H, Iyengar A. Clinical profile and outcome of renal tubular disorders in children: A single center experience. *Indian J Nephrol*. 2014;24:362-6, <http://dx.doi.org/10.4103/0971-4065.133002>.
31. Chuang YW, Wen MC, Wu MJ, Shu KH, Cheng CH, Yu TM, et al. Follow-up and treatment of renal transplantation with nephropathic cystinosis in central Taiwan. *Transplant Proc*. 2012;44:80-2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.12.071>.
32. Lopez-Garcia SC, Emma F, Walsh SB, Fila M, Hooman N, Zaniew M, et al. Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:981-91, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfy409>.
33. Colares Neto GP, Ide Yamauchi F, Hueb Baroni R, de Andrade Bianchi M, Cavalanti Gomes A, Chammas MC, et al. Nephrocalcinosis and nephrolithiasis in X-linked hypophosphatemic rickets: Diagnostic imaging and risk factors. *J Endocr Soc*. 2019;3:1053-61, <http://dx.doi.org/10.1210/js.2018-00338>.
34. Mäkitie O, Doria A, Kooh SW, Cole WG, Daneman A, Sochett E. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3591-7, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030036>.
35. Haffner D, Weinfurth A, Manz F, Schmidt H, Bremer HJ, Mehls O, et al. Long-term outcome of paediatric patients with hereditary tubular disorders. *Nephron*. 1999;83:250-60, <http://dx.doi.org/10.1159/000045518>.
36. Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, Fernández-Polo A, Gámez J, García-Villoria J, et al. A coordinated transition model for patients with cystinosis: From pediatric to adult care. *Nephrol*. 2016;36:616-30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.12.006>.
37. Harden PN, Walsh G, Bandler N, Bradley S, Lonsdale D, Taylor J, et al. Bridging the gap: An integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. *BMJ*. 2012;344:51-6, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e3718>.
38. Wühl E, Haffner D, Offner G, Broyer M, van't Hoff W, Mehls O, et al. Long-term treatment with growth hormone in short children with nephropathic cystinosis. *J Pediatr*. 2001;138:880-7, <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.113263>.
39. Cho HY, Lee BH, Kang JH, Ha IS, Cheong HIL, Choi Y. A clinical and molecular genetic study of hypophosphatemic rickets in children. *Pediatr Res*. 2005;58:329-33, <http://dx.doi.org/10.1203/01.PDR.0000169983.40758.7B>.
40. Fuente R, Gil-Peña H, Claramunt-Taberner D, Hernández O, Fernández-Iglesias A, Alonso-Durán L, et al. X-linked hypophosphatemia and growth. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:107-15, <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-017-9408-1>.
41. Winkler L, Offner G, Krull F, Brodehl J. Growth and pubertal development in nephropathic cystinosis. *Eur J Pediatr*. 1993;152:244-9, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01956154>.
42. Wühl E, Haffner D, Gretz N, Offner G, Van't Hoff WG, Broyer M, et al. Treatment with recombinant human growth hormone in short children with nephropathic cystinosis: No evidence for increased deterioration rate of renal function. *Pediatr Res*. 1998;43:484-8, <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199804000-00008>.
43. Haffner D, Nissel R, Wühl E, Mehls O. Effects of growth hormone treatment on body proportions and final height among small children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatrics*. 2004;113:593-6, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.113.6.e593>.
44. Meyerhoff N, Haffner D, Staude H, Wühl E, Marx M, Beetz R, et al. Effects of growth hormone treatment on adult height in severely short children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:447-56, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-017-3820-3>.